



日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

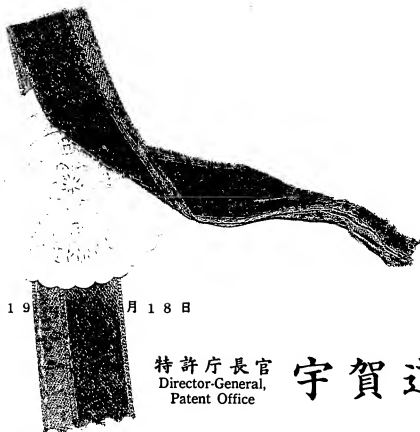
"Ribbon Cut by Certification Branch"

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 1985年7月18日

出 願 番 号  
Application Number: 昭和60年特許願第157005号

出 願 人  
Applicant(s): 明治製菓株式会社



19 月 18 日

特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

宇賀道郎



出証昭 60-35141

第 号

9,500円 特 許 願

昭和 60年 7 月 18日

特 許 庁 長 官 殿

1. 発明の名称

新 規 セ フ エ ム 化 合 物

2. 発 明 者

住 所 神奈川県川崎市幸区古川町 156  
フルカワテヨウ  
メイカコーポ 1-107

氏 名 フツ ミ クニ オ 外 6 名  
渥 美 国 夫

3. 特許出願人

住 所 東京都中央区京橋二丁目 4 番 16 号

(609) 名 称 明 治 製 菓 株 式 会 社

代表者 中 川 越

4. 代 理 人

〒105 住 所 東京都港区西新橋 1 丁目 1 番 15 号  
物産ビル別館 電話 (591) 0 2 6 1

(6645) 氏 名 八 木 田 茂 外 2 名

## 5. 添附書類の目録

(1) 明 細 書	1 通
(2) <del>図 面</del>	<del>1 通</del>
(3) 委 任 状	1 通
(4) 願 書 副 本	1 通

本行削除

## 6. 前記以外の発明者，代理人

### (1) 発 明 者

住 所 神奈川県川崎市幸区古川町 156  
メイカコーポ 1-205

氏 名 サカ ガミ ケン シ  
坂 上 健 司

住 所 神奈川県横浜市港北区日吉本町 1443  
ヒヨシホンヂヨウ

氏 名 ヤマ モト ニウ イチ  
山 本 雄 一

住 所 東京都目黒区碑文谷 2-9-22  
ヒモンヤ

氏 名 ヨシ ダ タカシ  
吉 田 隆

住 所 神奈川県横浜市緑区しらとり台 23-3

氏 名 ニシ ハダ ケン  
西 端 健

住 所 神奈川県横浜市緑区市ケ尾町 1157-1  
市尾アネツクス 801  
イチガ オ

氏 名 コン ドウ シン イチ  
近 藤 信 一

住所 東京都新宿区市谷田町<sup>イチガヤタマチ</sup> 1 - 13  
氏名 フカ ツ シメン ソウ  
深 津 俊 三

(2) 代理人

住所 東京都港区西新橋 1 丁目 1 番 15 号  
物産ビル別館

氏名 浜 野 孝 雄

同所 森 田 哲 二

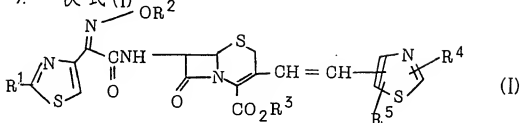
# 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規セフエム化合物

## 2. 特許請求の範囲

### 1. 次式 (I)



〔式中、R<sup>1</sup>はアミノ基又は保護されたアミノ基であり；R<sup>2</sup>は低級アルキル基であり；R<sup>3</sup>は水素原子、塩生成カチオン又はカルボキシル基保護基であり；R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子であり；R<sup>5</sup>は水素原子であるか又はR<sup>5</sup>はR<sup>4</sup>と同一又は異なつてもよい低級アルキル基、又はハロゲン原子を表わす〕で示されるセフエム化合物（シン異性体）、又はその塩又はそのエステル。

2 R<sup>1</sup>がアミノ基であり、R<sup>2</sup>がメチル基であり、R<sup>3</sup>がナトリウム、ピバロイルオキシメチル基又は（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレ

ン - 4 - イル)メチル基であり、 $R^4$ が水素原子、メチル基又は塩素原子であり、 $R^5$ が水素原子、メチル基又は塩素原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物のシン異性体。

3. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ( シン異性体 ) である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

4. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 4 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

5. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - チアゾール - 4 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) であ

る特許請求の範囲第2項記載の化合物。

6. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体、トランス異性体、又はシス体とトランス体の混合物 ) である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

7. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メチルエステル ( シン異性体 ) ( シス異性体、トランス異性体、又はシス体とトランス体との混合物 ) である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

8. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] -

3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩（シン異性体）（シス異性体）である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

9. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル（シン異性体）（シス異性体）である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

10. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩（シン異性体）（シス異性体）である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

11. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル（シン異性体）（シス



異性体)である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

12. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

13. 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

### 3. 発明の詳細な説明

( 産業上の利用分野 )

本発明は新規な  $\beta$  - ラクタム系抗菌性化合物、ならびにその医薬として許容される塩及びエステル類に関する。さらに詳細には、本発明は、抗菌

活性を有する新規なセファロスポリン系化合物、  
ならびにその医薬として許容される塩及びエステル  
並びにその抗菌剤組成物に関する。

(従来 of 技術及び発明が解決しようとする問題点)

本発明の新規セフェム化合物の近縁の $\beta$ -ラク  
タム系化合物としては、たとえば、特開昭55-  
124790号公報、特開昭56-122383  
号公報及び特開昭59-76083号公報に記載  
されるとき化合物が知られている。これらの既  
知の近縁化合物と同様に、本発明化合物はセフェ  
ム環の3位に $\beta$ -置換ビニル側鎖を有するが、本  
発明化合物は、これら既知の近縁化合物と3位ビ  
ニル側鎖上の $\beta$ -置換基の種類が相違して3位に  
 $\beta$ -(置換又は非置換チアゾリル)ビニル基を有  
する新規セファロスポリンである。

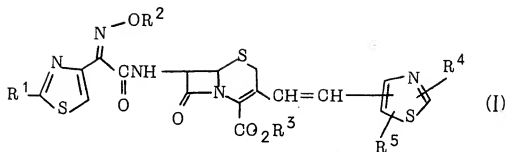
セファロスポリン系抗生物質はグラム陽性菌、  
グラム陰性菌に対し広い抗菌活性を示し、すでに  
種々の半合成セファロスポリン系化合物が市販さ  
れ、各種感染性疾病の治療剤として臨床的に用い  
られている。しかしながら、これらの既知の化合

物の中で緑膿菌や変形菌に対して抗菌活性を示して治療上実用できる化合物は数少ない。またこれらの既知の化合物は、耐性菌により産生されるβ-ラクタマーゼに対して不安定であり、現在臨床問題とされている耐性菌に対する抗菌活性が低い等の欠点がある (W. E. Wick, "Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology", E. H. Flynn 編, Academic Press, New York, N. Y., 1972, 第11章)。

(問題点を解決するための手段、作用及び効果)

本発明者らは、後記一般式(I)で示される新規セフェム系化合物を合成することに成功し、それがきわめて広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌のみならず、グラム陰性菌及びさらに耐性菌に対しても強い抗菌活性を示すこと、しかも低毒性で経口投与または非経口投与でよく吸収されることが少なく、抗菌効果を体内で長く発揮できることを見いだして本発明を完成した。

すなわち、本発明は次式(I)



〔式中、 $R^1$  はアミノ基又は保護されたアミノ基であり； $R^2$  は低級アルキル基であり； $R^3$  は水素原子、塩生成カチオン又はカルボキシル基保護基であり； $R^4$  は水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子であり； $R^5$  は水素原子であるか又は  $R^5$  は  $R^4$  と同一又は異なつてもよい低級アルキル基、又はハロゲン原子を表わす〕で示される新規セフェム化合物（シン異性体）、又はその薬学的に許容できる塩又はエステルを提供するものである。

本発明化合物(I)において、セフェム環の3位ビニル基の $\beta$ 位に結合しているチアゾリル基は、そのチアゾール環上に全く置換基をもたないチアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基又はチアゾール-5-イル基であるか、若しくは2-低級アルキルチアゾール-5-イル基、4-ハロ

チアゾール-5-イル基あるいは2,4-ジハロチアゾール-5-イル基であるのが好ましい。

本発明化合物には、3位の置換ビニル基上の置換基が該ビニル基の2重結合を中心として配位する立体位置の相違に依存してシス異性体及びトランス異性体があり、本発明化合物はシス異性体、トランス異性体又はそれらの混合物を包含する。

上記及び下記の説明において種々の定義に含まれる適当な例について詳細に説明すると次のとおりである。

低級アルキル基の「低級」なる語は特にことわらない限り炭素原子1-6個を意味するものとする。 $R^1$ について、保護されたアミノ基におけるアミノ基の保護基とは、第3級ブトキシカルボニル基のごときアルコキシカルボニル基、又はホルミル、クロロアセチルのごときアシル基、もしくはトリチル基など、酸加水分解等により容易に脱離できる通常のアミノ保護基である。 $R^3$ が塩生成カチオンである場合、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等のカチオンが挙げら

れる。また  $R^3$  がカルボキシル保護基である場合、かゝる保護基としてはアリール基、低級アルキル基、低級アルコキシメチル基、低級アルキルチオメチル基、低級アルカノイルオキシメチル基等、通常セファロスポリンに用いられる保護基が挙げられる。さらに生体内で加水分解し、除去し得る代謝上不安定な保護基も含まれ、このような保護基の例としては低級アルコシカルボニルオキシアルキル基、低級アルキルカルボニルオキシアルキル基及び置換基を有してもよい（2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル）メチル基などが挙げられる。 $R^4$  又は  $\diagup$  及び  $R^5$  がハロゲン原子である場合、かゝるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが塩素原子が好ましい。

本発明の化合物の具体例としては、7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(シン異性体)、7-[2-メトキシイミノ-2-  
 -(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセト  
 アミド]-3-[2-(チアゾール-2-イル)  
 ビニル]-3-セフエム-4-カルボン酸(シン  
 異性体)、7-[2-メトキシイミノ-2-(2-  
 -トリチルアミノチアゾール-4-イル)-アセ  
 トアミド]-3-[2-(チアゾール-4-イル)  
 ビニル]-3-セフエム-4-カルボン酸 p-メ  
 トキシベンジルエステル(シン異性体)(シス異  
 性体)、7-[2-メトキシイミノ-2-(2-  
 アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]  
 -3-[2-(チアゾール-4-イル)ビニル]  
 -3-セフエム-4-カルボン酸ナトリウム塩  
 (シン異性体)(シス異性体)、7-[2-メト  
 キシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-  
 イル)-アセトアミド]-3-[2-(チアゾー  
 ル-4-イル)ビニル]-3-セフエム-4-カ  
 ルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル(シン  
 異性体)(シス異性体)、7-[2-メトキシイ  
 ミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4

-イル) - アセトアミド] - 3 - [ 2 - ( 2 - メ  
 チルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフ  
 エム - 4 - カルボン酸ジフエニルメチルエステル  
 ( シン異性体 ) ( シス異性体、トランス異性体、  
 又はシス体 - トランス体混合物 )、7 - [ 2 - メ  
 トキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4  
 - イル ) - アセトアミド] - 3 - [ 2 - ( 2 - メ  
 チルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフ  
 エム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 )  
 ( シス異性体、トランス異性体、又はシス体 - ト  
 ランス体混合物 )、7 - [ 2 - メトキシイミノ -  
 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセ  
 トアミド] - 3 - [ 2 - ( 2 - メチルチアゾール  
 - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カル  
 ボン酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオ  
 キソレン - 4 - イル ) メチルエステル ( シン異性  
 体 ) ( シス異性体、トランス異性体、又はシス体  
 - トランス体混合物 )、7 - [ 2 - メトキシイミ  
 ノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) -  
 アセトアミド] - 3 - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾ



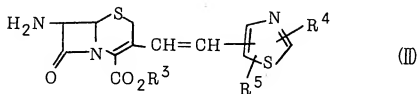
ール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 -  
 カルボン酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 -  
 ジオキソレン - 4 - イル ) メチルエステル ( シン  
 異性体 ) ( シス異性体、トランス異性体、又はシ  
 ス体 - トランス体混合物 )、7 - [ 2 - メトキシ  
 イミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール -  
 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チア  
 ズール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4  
 - カルボン酸 ジフエニルメチルエステル ( シン異  
 性体 ) ( シス異性体 )、7 - [ 2 - メトキシイミ  
 ノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) -  
 アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 5 -  
 イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸  
 ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体 )、7  
 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチア  
 ズール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2  
 - ( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフ  
 エム - 4 - カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエ  
 ステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 )、7 - [ 2  
 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチ

アゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 -  
 [ 2 - ( 4 - クロルチアゾール - 5 - イル) ビニ  
 ル] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 p - メトキ  
 シベンジルエステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ),  
 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
 アゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 -  
 [ 2 - ( 4 - クロルチアゾール - 5 - イル) ビニ  
 ル] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム  
 塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ), 7 - [ 2 - メ  
 トキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4  
 - イル) - アセトアミド] - 3 - [ 2 - ( 4 - ク  
 ロルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフ  
 エム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエ  
 ステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ), 7 - [ 2  
 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチ  
 アゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 -  
 [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロルチアゾール - 5 - イル )  
 ビニル] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 p - メトキ  
 シベンジルエステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ),  
 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ

アゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 -  
 [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロルチアゾール - 5 - イル)  
 ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリ  
 ウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) 、 及び 7 -  
 [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾ  
 ール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
 ( 2 , 4 - ジクロルチアゾール - 5 - イル ) ビニ  
 ル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイル  
 オキシメチルエステル ( シン異性体 ) ( シス異性  
 体 ) 等が挙げられる。

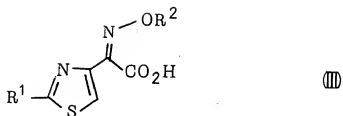
本発明の化合物はつぎの方法によつて製造し得  
 る。

すなわち、式(I)の化合物は次式(II)



[ 式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同意義である ]  
 で示される化合物、もしくはそのアミノ基におけ  
 る反応性誘導体又はそれらの塩に、

次式 Ⅲ



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同意義である〕で示される化合物もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体又はそれらの塩を反応せしめることから成る方法によつて製造できる。化合物Ⅲのアミノ基における反応性誘導体の適当な例としては、化合物Ⅲとアルデヒド、ケトンなどのようなカルボニル化合物との反応によつて生成したシッフ塩基型のイミノ又はその互変異性であるエナミン型異性体；あるいは化合物Ⅲとビス（トリメチルシリル）アセトアミドなどのようなシリル誘導体；あるいは化合物Ⅲと三塩化リン又はホスゲンとの反応によつて生成した誘導体などが挙げられる。

化合物ⅢおよびⅣの適当な塩としては、有機酸との塩（たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸

塩など)又は無機酸との塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)のような酸付加塩;アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩など)のような金属塩;アンモニウム塩;有機アミン塩(たとえばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩など)などが挙げられる。

化合物Ⅳのカルボキシル基における反応性誘導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどがあげられ、さらに詳細には、酸塩化物、酸臭化物;置換リン酸(たとえばジアルキルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、炭酸アルキル(たとえば炭酸メチル、炭酸エチルなど)、脂肪族カルボン酸(たとえばピバリン酸、吉草酸、イソ吉草酸、 $\gamma$ -エチル酢酸、トリクロロ酢酸など)又は芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)のような酸との混合酸無水物;イミダゾール、

ジメチルピラゾール、トリアゾール又はテトラゾールとの活性アミド；又は活性エステル（たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔 $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}-$ 〕エステル、ビニルエステル、プロパギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど）、もしくはN-ヒドロキシ化合物（たとえば、N, N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなど）とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は使用すべ

き反応剤化合物Ⅳの種類によつて適宜選択される。

この化合物ⅣとⅣとの反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N - ジメチルホルムアミド、ピリジンのような慣用溶媒又はこの反応に悪影響を与えない他の有機溶媒中で行なわれる。これらの溶媒は水と混合して使用してもよい。

この反応に於いて、化合物Ⅳを遊離酸の形又は塩の形で使用する場合、縮合剤としては、たとえば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド；N - シクロヘキシル - N' - モルホリノエチルカルボジイミド；N - シクロヘキシル - N' - ( 4 - ジエチルアミノシクロヘキシル ) カルボジイミド；N, N' - ジエチルカルボジイミド；N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド；N - エチル - N' - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド；N, N - カルボニルビス ( 2 - メチルイミダゾール )；ペンタメチレンケテン - N - シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン - N - シクロヘキシルイミ

ン；エトキシアセチレン；ノ - アルコキシ - ノ -  
クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリ  
ン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩  
化リン；酸塩化リン；塩化チオニル；塩化オキサ  
リル；トリフェニルホスフィン；2 - エチル - 7  
- ヒドロキシベンズイソキサゾリウム塩；2 - エ  
チル - 5 - ( m - スルホフェニル ) - イソキサゾ  
リウムヒドロキシド分子内塩；ノ - ( p - クロロ  
ベンゼンスルホニルオキシ ) - 6 - クロロ - ノ H  
- ベンゾトリアゾール；ジメチルホルムアミドと  
塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リンなどと  
の反応によつて得られるいわゆるウイルスマイヤ  
ー試薬などが挙げられる。

この反応は、また無機塩基又は有機塩基の存在  
下に行なつてもよく、このような塩基の例として  
は、炭酸水素アルカリ金属（たとえば炭酸水素ナ  
トリウム、炭酸水素カリウムなど）、炭酸アルカ  
リ土類金属（たとえば炭酸カルシウムなど）、ト  
リ（低級）アルキルアミン（たとえばトリエチル  
アミン、トリメチルアミンなど）、ピリジン、N



- (低級) アルキルモルホリン、N, N - ジ (低級) - アルキルベンジルアミンなどが挙げられる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却下ないし加温下に行なわれる。

なお、以上の反応で得られた本発明の化合物(I)において、必要であれば、常法に従い、カルボキシル保護基及び／又はアミノ保護基の除去を行つてもよく、また必要に応じてカルボキシル基の代謝上不安定な無毒性エステル基への変換を行なつてもよい。カルボキシル保護基及び／又はアミノ保護基の除去の方法は脱離される保護基の種類により適宜選択される。アミノ保護基の脱離反応には加水分解、還元及び保護基がアシル基である化合物に対してはイミノハロゲン化剤、次いでイミノエーテル化剤を作用させた後、必要に応じて加水分解する方法等の慣用される任意の方法を適用できる。酸を用いた加水分解の方法は一般的な方法の一つであり、たとえばアルコキシカルボニル基、ホルミル基、トリチル基等の基の脱離に適用される。また使用される酸としては、ギ酸、トリ

フルオロ酢酸、塩酸等がアミノ保護基の種類に応じて適宜選択される。反応は無溶媒下でも又は水親水性有機溶媒もしくはそれらの混合溶媒の存在下でも行なうことができる。またトリフルオロ酢酸を用いる場合はアニソールの存在下に反応を行なつてもよい。カルボキシル保護基の脱離反応には加水分解、還元等の慣用される任意の方法を適用できる。酸を用いた加水分解は一般的方法の一つであり、たとえばシリル基、ジフェニルメチル基等の基の脱離に適用される。又代謝上不安定なエステル化の方法はそれ自体公知の慣用される方法、たとえばカルボン酸の金属塩とピバロイルオキシメチルハライド等の相当するアルキルハライド等を溶媒中で反応させる方法である。

目的化合物(I)の医薬として許容される塩の適当な例は通常の薬学的に許容できる非毒性の塩であり、そのような塩としてはアルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）及びアルカリ土類金属（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）のような金属塩、アンモニウム塩、有

機塩基との塩（たとえばトリエチルアミン塩、トリメチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、有機酸との塩（たとえば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、無機酸との塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）、またアミノ酸との塩（たとえばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩）などが含まれる。

次に本発明化合物のうち若干の化合物について薬理作用をしめす。

#### 1) 抗菌作用

第1表に寒天希釈法により測定した最小発育阻止濃度を示した。

第 1 表

被 検 菌	最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
	実施例					
	1	2	4	5	2	13
	の化合物					
スタフィロコッカス アウレウス ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) 209P JC-1	0.78	0.78	0.39	0.20	0.10	0.39
スタフィロコッカス アウレウス スミス ( <i>Staphylococcus aureus</i> Smith)	1.56	1.56	0.39	0.20	0.20	0.78
エシエリヒア コリ ( <i>Escherichia coli</i> ) NIHJ JC-2	0.78	1.56	0.39	3.13	0.20	1.56
クレブシエラ ニューモニエ ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) PCI 602	0.78	1.56	0.20	3.13	0.10	1.56
プロテウス ミラビリス ( <i>Proteus mirabilis</i> ) GN-79	0.20	0.78	0.39	0.78	0.20	—
プロテウス ヴルガリス ( <i>Proteus vulgaris</i> ) GN-76	0.10	0.20	0.10	1.56	0.10	0.10
プロテウス レットゲリ ( <i>Proteus rettgeri</i> ) GN-624	0.20	0.78	0.78	1.56	1.56	6.25
サルモネラ チフイムリウム ( <i>Salmonera typhimurium</i> ) LT-2	0.39	1.56	0.39	3.13	0.20	0.78
セラチア マルセセンス ( <i>Serratia marcescens</i> ) No1	0.20	0.78	0.39	1.56	0.20	0.78
シュードモナス エルギノーザ ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) MB 3833	>50	>50	25	100	125	100

## 2)尿中回収率

供試化合物をマウス（ICR系，雄性，4週令）  
1匹当たり0.5mgの投与量で経口投与し、尿中回  
収率を求めた。その結果を第2表に示す。

なお、供試化合物はいずれも吸収後に生体内で  
2位カルボン酸基上のエステル基が容易に脱離し、  
対応する遊離のカルボン酸となるので、尿中に排  
泄された遊離のカルボン酸の形の本発明化合物を  
定量し、尿中回収率とした。尿中回収率が高いこ  
とは、供試化合物が体内で抗菌活性を失うまでに  
分解する量が低いことを示す。

投与方法：供試化合物を0.2%CMC水溶液に  
懸濁した後、経口投与した。

定量方法：ペーパーディスク法（検定菌：E.  
coli K-12 8236）により尿中の供試化合物の  
量を測定した。

第 2 表

供試化合物	尿中回収率(%)
実施例 3の化合物	24
実施例19の化合物	20

0 - 4時間 3例平均

本発明の目的化合物(I)又はその医薬として許容される塩又はエステルは、これを治療の目的で投与するにあつては、上記化合物を有効成分として含有し、経口投与、非経口投与又は外用に適した有機又は無機、固体又は液体の賦形剤などの医薬として許容される担体と混合されて殺菌剤組成物の形に製剤化され、慣用の製剤の形で投与できる。このような製剤としては、カプセル、錠剤、軟膏、座薬、溶液、懸濁液、乳剤などが挙げられる。

さらに必要により前記製剤に補助剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、緩衝液その他の通常使用される添加剤を含有させることができる。

#### 実施例

つぎに本発明化合物(I)の製造を実施例により説明する。また原料化合物(II)又は(III)の製造を参考例として示す。

#### 参考例 1

4-クロロ-5-チアゾールカルボキシアルデヒドの製造

ジメチルホルムアミド ( 73.1 g ) に氷冷下オキシ塩化リン ( 122.7 g ) を滴下する。滴下後 30 分攪はん後、チアゾリン - 2 , 4 - ジオン ( 23.4 g ) を加え 3 時間 100℃ にて加熱する。反応液を室温まで冷却後水 ( 200 g ) に注ぐ。酢酸ナトリウムを加え中和した後、塩化メチレン ( 200 ml 4 回 ) にて抽出する。塩化メチレン溶液を少量の飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液：ベンゼン：酢酸エチル = 10 : 1 ) にて分離精製する。標題の化合物 ( 1.10 g ) が淡黄色結晶として得られた。

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 8.93 ( 1 H , d , J = 1 Hz ) , 10.03 ( 1 H , d , J = 1 Hz )

MS m/e 148 (M<sup>+</sup> + 1)

## 参考例 2

2 , 4 - ジクロロ - 5 - チアゾールカルボキシアルデヒドの製造

ジメチルホルムアミド ( 73.1 g ) のジクロロ

エタン (200 ml) 溶液に氷冷下オキシ塩化リン (122.7 g) を滴下する。滴下後30分攪はんした後、チアゾリン-2, 4-ジオン (23.4 g) を加え1時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後に氷 (200 g) に注ぐ。酢酸ナトリウムを加え中和した後、塩化メチレン (200 ml, 3回) にて抽出する。塩化メチレン溶液を少量の飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン: 酢酸エチル = 10:1) にて分離精製する。4-クロロ-5-チアゾールカルボキシアリド (0.34 g) 及び標題の化合物 (2.05 g) が淡黄色結晶として得られた。

NMR,  $\delta$  値 ( $\text{CDCl}_3$ ); 9.90 (1H, s)

MS, (m/e): 182 ( $\text{M}^+$  + 1)

### 参考例 3

p-メトキシベンジル 7-フェニルアセトアミド-3-[2-(4-クロロチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボキシ



## レート（シス異性体）の製造

p-メトキシベンジル 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート（3.265g, 6.7 / ミリモル）とトリフェニルホスフィン（1.859g, 7.05 / ミリモル）のジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に室温にてヨウ化ナトリウム（1.056g, 7.05 / ミリモル）を加え2時間攪はんする。反応液を減圧下に濃縮乾固し次に塩化メチレン（10 ml）を加える。この溶液に参考例1で得た4-クロロ-5-チアゾールカルボキシアルデヒド（1.100g）を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）を加える。室温で6時間攪はん後に分液し、水層は塩化メチレン（10 ml）にて抽出する。抽出液を有機層と併せ無水硫酸マグネシウムで乾燥後に減圧下濃縮し、和光ゲルC-300（60g）を用いたフラツシユカラムクロマトグラフィー（溶出液：ベンゼン：酢酸エチル＝5：1）により単離精製する。標題化合物（2.891g, 74%）が得られる。

N M R  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 3.15 (1 H, d, J = 18 Hz), 3.42 (1 H, d = 18 Hz), 3.61 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 5.00 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.06 (2 H, s), 5.84 (1 H, dd, J = 5 Hz, 9 Hz), 6.14 (1 H, d, J = 9 Hz), 6.27 (1 H, d, J = 12 Hz), 6.56 (1 H, d, J = 12 Hz), 6.7-6.75 (2 H, m), 7.05 - 7.4 (7 H, m), 8.50 (1 H, s)

#### 参考例 4

p - メトキシベンジル 7 - アミノ - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シス異性体 ) の製造

参考例 3 で得た p - メトキシベンジル 7 - フェニルアセトアミド - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シス異性体 ) ( 2.452 g 4.2 / ミリモル ) の塩化メチレン溶液 ( 10 ml ) を - 30 °C にて、五塩化リン ( 2.630 g

1.2.63 ミリモル) とピリジン (3.4 ml, 42 ミリモル) の塩化メチレン溶液 (40 ml) に加える。反応液を氷冷下で 3 時間攪はん後、-30℃ に冷却したメタノール (40 ml) 中に加え、室温にて 1 時間攪はんする。次いで氷冷下、飽和食塩水 (100 ml) 及び塩化メチレン (100 ml) 中に加え 1 時間攪はんする。分液後、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出し抽出液を有機層に合わせる。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後に和光ケル C-300 (40 g) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン: 酢酸エチル = 3:1) により単離精製する。標題化合物 (1.543 g 79%) が得られる。

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.75 (2H, broad s), 3.20 (1H, d, J = 18 Hz), 3.44 (1H, d, J = 18 Hz), 3.75 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 5 Hz), 4.97 (1H, d, J = 5 Hz), 5.08 (2H, s), 6.31

(  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 12\text{ Hz}$  ) , 6.53 (  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 12\text{ Hz}$  ) , 6.7 - 6.85 ( 2H , m ) , 7.1 - 7.25 ( 2H , m ) , 8.50 (  $^1\text{H}$  , s )

#### 参考例 5

p - メトキシベンジル 7 - フェニルアセトアミド - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シス異性体 ) の製造

p - メトキシベンジル 7 - フェニルアセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート及び参考例 2 で得た 2 , 4 - ジクロロ - 5 - チアゾールカルボキシアルデヒドより、参考例 3 と同様にして標題化合物 ( 78% ) を得た。

NMR  $\delta$  値 (  $\text{CDCl}_3$  ) ; 3.19 (  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 8\text{ Hz}$  ) , 3.40 (  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 8\text{ Hz}$  ) , 5.01 (  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 5\text{ Hz}$  ) , 5.09 ( 2H , s ) , 5.88 (  $^1\text{H}$  , dd ,  $J = 5\text{ Hz}$  , 9 Hz ) , 6.10 (  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 9\text{ Hz}$  ) , 6.22 (  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 12\text{ Hz}$  ) , 6.46 (  $^1\text{H}$  , d ,  $J = 12$

Hz), 7.7 - 7.8  $\delta$  (2 H, m), 7.1 - 7.4  $\delta$   
(7 H, m)

#### 参考例 6

p - メトキシベンジル 7 - アミノ - 3 - [ 2 -  
( 2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル ) ビ  
ニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート  
( シス異性体 ) の製造

p - メトキシベンジル 7 - フェニルアセトア  
ミド - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロチアゾール  
- 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カル  
ボキシレート ( シス異性体 ) より参考例 4 と同様  
にして標題化合物 ( 73% ) を得た。

N M R  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.80 ( 2 H , broad  
s ), 3.20 ( 1 H , d , J = 18 Hz ) , 3.42  
( 1 H , d , J = 18 Hz ) , 3.75 ( 3 H , s ) ,  
4.79 ( 1 H , d , J = 5 Hz ) , 4.98 ( 1 H ,  
d , J = 5 Hz ) , 5.10 ( 2 H , s ) , 6.26  
( 1 H , d , J = 12 Hz ) , 6.44 ( 1 H , d ,  
J = 12 Hz ) , 7.7 - 7.8  $\delta$  ( 2 H , m ) , 7.1  
- 7.4 ( 7 H , m )

## 実施例 /

p - メトキシベンジル 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

p - メトキシベンジル 7 - アミノ - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シス異性体 ) ( 1.205 g , 2.60 ミリモル ) と 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール ) - 2 - メトキシイミノ酢酸 ( シン異性体 ) ( 1.153 g , 2.60 ミリモル ) の塩化メチレン溶液 ( 30 ml ) に、  
- 20℃ にてピリジン ( 0.84 ml , 10.4 ミリモル ) 及びオキシ塩化リン ( 0.33 ml , 3.64 ミリモル ) を順次加える。反応液を 0℃ にて 20 分間攪はん後、氷水 ( 100 ml ) 及び酢酸エチル ( 100 ml ) 中に加え、攪はん後に有機層を分離する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に

て洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後に和光ゲルC-300(50g)を用いたフラツシユカラムクロマトグラフィー(溶出液:ベンゼン:酢酸エチル=5:1)により単離精製する。標題化合物(1.665g, 72%)が得られる。

NMR  $\delta$  値(CDCl<sub>3</sub>) ; 3.20 (1H, d, J = 18Hz), 3.44 (1H, d, J = 18Hz), 3.76 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.08 (1H, d, J = 5Hz), 5.94 (1H, dd, J = 5Hz, 9Hz), 6.33 (1H, d, J = 12Hz), 6.59 (1H, d, J = 12Hz), 6.7 - 7.4 (22H, m), 8.50 (1H, s)

## 実施例 2

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

p - メトキシベンジル 7 - [ 2 - メトキシイ  
 ミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4  
 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロ  
 ロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエ  
 ム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体、シス異  
 性体 ) ( 0.856g , 0.962ミリモル ) のアニ  
 ソール ( 2 ml ) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸  
 ( 8 ml ) を滴下する。氷冷にて 1 時間攪はん後、  
 イソプロピルエーテル ( 50 ml ) を加える。生じ  
 た沈殿をろ取しイソプロピルエーテルで洗浄し、  
 減圧下乾燥する。標題化合物 ( カルボン酸 ) がト  
 リフルオロ酢酸塩として得られる ( 0.586g ) 。  
 これに水 ( 3 ml ) と炭酸水素ナトリウム ( 0.242  
 g ) を加え溶かしダイヤイオン HP - 20 レジン  
 ( 三菱化成 ) のカラムによりクロマトグラフィー  
 で単離精製する ( 溶出液 : 水、次いで 30 % アセ  
 トン水 ) 。目的物を含む分画を減圧下濃縮後に凍  
 結乾燥する。標題化合物 ( 0.433g , 82 % )  
 が得られる。

NMR  $\delta$  値 ( D<sub>2</sub>O ) ; 3.43 ( 1 H , d , J =



$1.8 \text{ Hz}$  ) ,  $3.70$  (  $1 \text{ H}$  ,  $d$  ,  $J = 1.8 \text{ Hz}$  ) ,  
 $4.03$  (  $3 \text{ H}$  ,  $s$  ) ,  $5.42$  (  $1 \text{ H}$  ,  $d$  ,  $J = 5$   
 $\text{Hz}$  ) ,  $5.90$  (  $1 \text{ H}$  ,  $d$  ,  $J = 5 \text{ Hz}$  ) ,  $6.48$   
(  $1 \text{ H}$  ,  $d$  ,  $J = 1.2 \text{ Hz}$  ) ,  $6.71$  (  $1 \text{ H}$  ,  $d$  ,  
 $J = 1.2 \text{ Hz}$  ) ,  $7.06$  (  $1 \text{ H}$  ,  $s$  ) ,  $8.87$  (  $1$   
 $\text{H}$  ,  $s$  )

### 実施例 3

ピバロイルオキシメチル 7 - [ 2 - メトキシ  
 イミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル )  
 アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾ  
 ール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 -  
 カルボキシレート ( シン異性体、シス異性体 ) の  
 製造

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノ  
 チアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
 ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ]  
 - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム ( シ  
 ン異性体、シス異性体 ) (  $0.104 \text{ g}$  ,  $0.188$   
 $\text{mmol}$  ) のジメチルホルムアミド (  $3 \text{ ml}$  ) 溶液  
 に、氷冷下ピバリン酸ヨードメチル [ ピバリン酸

クロロメチル ( 0.141g , 0.94ミリモル ) と  
ヨウ化ナトリウム ( 0.282g , 1.88ミリモル )  
をアセトン中で反応させ得たもの ] のジメチルホ  
ルムアミド ( 1 ml ) 溶液を加え 10 分間攪はんす  
る。反応液に氷水 ( 20 ml ) と酢酸エチル ( 20  
ml ) を加え良く攪はんした後分液する。有機層を  
水 ( 10 ml , 2 回 ) 及び飽和食塩水 ( 10 ml ) で  
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧  
下濃縮後に和光ゲル C - 300 ( 10g ) を用い  
たフラツシユカラムクロマトグラフィー ( 溶出液:  
酢酸エチル ) により単離精製する。標題化合物  
( 0.940g , 78% ) が得られる。

N M R  $\delta$  値 (  $\text{CDCl}_3$  ) ; 1.13 ( 9 H , s ) ,  
3.30 ( 1 H , d ,  $J = 18\text{Hz}$  ) , 3.51 ( 1 H ,  
d ,  $J = 18\text{Hz}$  ) , 5.17 ( 1 H , d ,  $J = 5\text{Hz}$  ) ,  
5.43 ( 2 H , broad s ) , 5.75 ( 1 H , d ,  
 $J = 6\text{Hz}$  ) , 5.80 ( 1 H , d ,  $J = 6\text{Hz}$  ) ,  
6.06 ( 1 H , dd ,  $J = 5\text{Hz}$  ,  $9\text{Hz}$  ) , 6.40  
( 1 H , d ,  $J = 12\text{Hz}$  ) , 6.66 ( 1 H , d ,  
 $J = 12\text{Hz}$  ) , 6.78 ( 1 H , s ) , 7.65

( / H , d , J = 9 Hz ) , 8.54 ( / H , s )

#### 実施例 4 - 9

下記化合物を実施例 1 と同様の方法によつて製造した。

#### 実施例 4

ジフェニルメチル 7 - [ 2 - メトキシイミノ  
- 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール -  
2 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボ  
キシレート ( シン異性体、トランス異性体 ) の製  
造

収率 72%

N M R  $\delta$  値 ( CDCl<sub>3</sub> ) ; 3.45 ( / H , d , J  
= 18 Hz ) , 3.67 ( / H , d , J = 18 Hz ) ,  
4.04 ( 3 H , s ) , 5.16 ( / H , d , J = 5  
Hz ) , 5.97 ( / H , d d , J = 5 Hz , 9 Hz ) ,  
6.58 ( / H , s ) , 6.73 ( / H , s ) , 6.85  
( / H , s ) , 6.9 - 7.5 ( 29 H , m ) , 7.74  
( / H , d , J = 3 Hz )

#### 実施例 5

ジフエニルメチル 7 - [ 2 - メトキシイミノ  
- 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 - メチルチ  
アゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム -  
4 - カルボキシレート ( シン異性体、トランス異  
性体 ) の製造

収率 68%

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 2.63 ( 3H , s ) ,  
3.56 ( 2H , broad , s ) , 4.04 ( 3H , s ) ,  
5.06 ( 1H , d , J = 5 Hz ) , 5.88 ( 1H ,  
dd , J = 5 Hz , 9 Hz ) , 6.73 ( 1H , s ) ,  
6.82 ( 1H , d , J = 16 Hz ) , 6.98 ( 1H ,  
s ) , 7.0 - 7.5 ( H 29 , m )

#### 実施例 6

ジフエニルメチル 7 - [ 2 - メトキシイミノ  
- 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 - メチルチ  
アゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム -  
4 - カルボキシレート ( シン異性体、シス異性体 )  
の製造

収率 76%

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 2.60 (3H, s), 3.27 (1H, d, J = 18 Hz), 3.48 (1H, d, J = 18 Hz), 4.04 (3H, s), 5.16 (1H, d, J = 5 Hz), 5.97 (1H, dd, J = 5 Hz, 9 Hz), 6.13 (1H, d, J = 12 Hz), 6.41 (1H, d, J = 12 Hz), 6.71 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.9 - 7.5 (28H, m)

#### 実施例 7

p-メトキシベンジル 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 4 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

収率 75%

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 3.40 (1H, d, J = 18 Hz), 3.62 (1H, d, J = 18 Hz), 3.77 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.10

( / H , d , J = 5 Hz ) , 5. / / ( 2 H , s ) ,  
 5.8 9 ( / H , d d , J = 5 Hz , 9 Hz ) , 6.5 3  
 ( 2 H , s ) , 6.7 - 7.5 ( 2 3 H , m ) , 8.6 6  
 ( / H , d , J = 2 Hz )

### 実施例 8

ジフエニルメチル 7 - [ 2 - メトキシイミノ  
 - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イ  
 ル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール -  
 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボ  
 キシレート ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

収率 6 9 %

N M R δ 値 ( CDCl<sub>3</sub> ) ; 3.2 7 ( / H , d ,  
 J = 1 8 Hz ) , 3.4 6 ( / H , d , J = 1 8 Hz ) ,  
 4.0 4 ( / H , d , J = 5 Hz ) , 5.9 6 ( / H ,  
 d d , J = 5 Hz , 9 Hz ) , 6.2 3 ( / H , d , J  
 = 1 2 Hz ) , 6.5 0 ( / H , d , J = 1 2 Hz ) ,  
 6.7 1 ( / H , s ) , 6.8 3 ( / H , s ) , 6.9  
 - 7.5 ( 2 7 H , m ) , 7.6 1 ( / H , s ) ,  
 8.5 7 ( / H , s )

### 実施例 9

p - メトキシベンジル 7 - [ 2 - メトキシイ  
 ミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4  
 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 -  
 ジクロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
 セフエム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体、  
 シス異性体 ) の製造

収率 8 / %

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 3.2 / ( / H , d ,  
 J = / 8 Hz ) , 3.4 2 ( / H , d , J = / 8 Hz ) ,  
 3.7 6 ( 3 H , s ) , 4.0 4 ( 3 H , s ) ,  
 5.0 9 ( / H , d , J = 5 Hz ) , 5.1 / ( 2 H , s ) ,  
 5.9 5 ( / H , d d , J = 5 Hz , 9 Hz ) , 6.2 5  
 ( / H , d , J = / 2 Hz ) , 6.4 7 ( / H , d ,  
 J = / 2 Hz ) , 6.7 - 7.4 ( 2 2 H , m )

#### 実施例 10 - 15

下記化合物 ( ナトリウム塩又はトリフルオロ酢  
 酸塩 ) を実施例 2 と同様の方法によつて製造した。

#### 実施例 10

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノ  
 チアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 -

[ 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム ( シン異性  
体、トランス異性体 ) の製造

収率 82 %

N M R  $\delta$  値 (  $D_2O$  ); 3.8 2 ( 2 H , broad ,  
s ) , 4.0 2 ( 3 H , s ) , 5.3 2 ( 1 H , d ,  
 $J = 5 \text{ Hz}$  ) , 5.8 5 ( 1 H , d ,  $J = 5 \text{ Hz}$  ) ,  
6.9 9 ( 1 H , d ,  $J = 16 \text{ Hz}$  ) , 7.0 3 ( 1 H ,  
s ) , 7.4 6 ( 1 H , d ,  $J = 16 \text{ Hz}$  ) , 7.4 9  
( 1 H , d ,  $J = 3 \text{ Hz}$  ) , 7.7 6 ( 1 H , d ,  $J$   
 $= 3 \text{ Hz}$  )

#### 実施例 11

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノ  
チアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 -  
[ 2 - ( 2 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフエム - 4 - カルボン酸トリフルオ  
ロ酢酸塩 ( シン異性体、トランス異性体 ) の製造

収率 88 %

N M R  $\delta$  値 (  $CD_3SOCD_3$  ) ; 2.6 2 ( 3 H , s ) ,  
3.7 5 ( 2 H , broad , s ) , 3.8 3 ( 3 H , s ) ,



$5.18$  ( / H , d ,  $J = 5 \text{ Hz}$  ) ,  $5.75$  ( / H ,  
 d d ,  $J = 5 \text{ Hz}$  ,  $9 \text{ Hz}$  ) ,  $6.75$  ( / H , s ) ,  
 $7.13$  ( 2 H , s ) ,  $7.60$  ( / H , s ) ,  $9.58$   
 ( / H , d ,  $J = 9 \text{ Hz}$  )

### 実施例 / 2

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノ  
 チアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 -  
 [ 2 - ( 2 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニ  
 ル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸トリフルオ  
 ロ酢酸塩 ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

収率        78 %

N M R     $\delta$  値 (  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  ) ;  $2.59$  ( 3 H ,  
 s ) ,  $3.41$  ( / H , d ,  $J = 18 \text{ Hz}$  ) ,  $3.53$   
 ( / H , d ,  $J = 18 \text{ Hz}$  ) ,  $3.84$  ( 3 H , s ) ,  
 $5.28$  ( / H , d ,  $J = 5 \text{ Hz}$  ) ,  $5.82$  ( / H ,  
 d d ,  $J = 5 \text{ Hz}$  ,  $J = 9 \text{ Hz}$  ) ,  $6.22$  ( / H ,  
 d ,  $J = 12 \text{ Hz}$  ) ,  $6.63$  ( / H , d ,  $J = 12$   
 Hz ) ,  $6.73$  ( / H , s ) ,  $7.57$  ( / H , s ) ,  
 $9.60$  ( / H , d ,  $J = 9 \text{ Hz}$  )

### 実施例 / 3

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノ  
チアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 -  
[ 2 - ( チアゾール - 4 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム ( シン異性  
体、シス異性体 ) の製造

収率 74%

NMR  $\delta$  値 (D<sub>2</sub>O) ; 3.45 ( / H , d , J =  
/ 8 Hz ) , 3.58 ( / H , d , J = / 8 Hz ) ,  
4.03 ( 3 H , s ) , 5.33 ( / H , d , J = 5  
Hz ) , 5.84 ( / H , d , J = 5 Hz ) , 6.56  
( / H , d , J = / 2 Hz ) , 6.7 / ( / H , d ,  
J = / 2 Hz ) , 7.06 ( / H , s ) , 7.5 /  
( / H , d , J = 2 Hz ) , 8.99 ( / H , d ,  
J = 2 Hz )

#### 実施例 / 4

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノ  
チアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 -  
[ 2 - ( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム ( シン異性  
体、シス異性体 ) の製造

収率 78%

NMR  $\delta$  値 ( $D_2O$ ) ; 3.48 ( / H , d , J = 18 Hz ) , 3.70 ( / H , d , J = 18 Hz ) , 4.05 ( / H , s ) , 5.45 ( / H , d , 2 J = 5 Hz ) , 5.90 ( / H , d , J = 5 Hz ) , 6.39 ( / H , d , J = 12 Hz ) , 6.81 ( / H , d , J = 12 Hz ) , 7.08 ( / H , s ) , 7.86 ( / H , s ) , 8.90 ( / H , s )

#### 実施例 15

7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウム ( シン 異性体 : シス 異性体 ) の製造

収率 78%

NMR  $\delta$  値 ( $D_2O$ ) ; 3.46 ( / H , d , J = 18 Hz ) , 3.67 ( / H , d , J = 18 Hz ) , 4.04 ( 3 H , s ) , 5.43 ( / H , d , J = 5 Hz ) , 5.91 ( / H , d , J = 5 Hz ) , 6.45 ( / H , d , J = 12 Hz ) , 6.64 ( / H , d ,

$J = 12 \text{ Hz}$ ),  $7.08$  (  $1 \text{ H}$ ,  $s$  )

実施例 16 - 20

下記化合物を実施例 3 と同様の方法によつて製造した。

実施例 16

(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体、トランス異性体 ) の製造

収率  $62\%$

NMR  $\delta$  値 ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $2.2$  (  $3 \text{ H}$ ,  $s$  ),  $2.69$  (  $3 \text{ H}$ ,  $s$  ),  $3.65$  (  $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 18 \text{ Hz}$  ),  $3.75$  (  $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 18 \text{ Hz}$  ),  $4.04$  (  $3 \text{ H}$ ,  $s$  ),  $4.93$  (  $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16 \text{ Hz}$  ),  $5.12$  (  $1 \text{ H}$ ,  $J = 5 \text{ Hz}$  ),  $5.14$  (  $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16 \text{ Hz}$  ),  $5.4$  (  $2 \text{ H}$ ,  $\text{broad}$  ),  $5.99$  (  $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 5 \text{ Hz}$ ,  $J = 9 \text{ Hz}$  ),

6.8 / ( / H , s ) , 6.9 2 ( / H , d , J = / 6 Hz ) , 7.2 4 ( / H , d , J = / 6 Hz ) , 7.5 3 ( / H , s ) , 7.6 4 ( / H , d , J = 9 Hz )

#### 実施例 17

( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メチル 7 - [ 2 - メトキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 2 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

収率 69%

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 2.0 8 ( 3 H , s ) , 2.6 4 ( 3 H , s ) , 3.4 5 ( / H , d , J = / 8 Hz ) , 3.5 4 ( / H , d , J = / 8 Hz ) , 4.0 4 ( 3 H , s ) , 4.8 0 ( / H , d , J = / 6 Hz ) , 4.9 9 ( / H , d , J = / 6 Hz ) , 5.2 2 ( / H , d , J = 5 Hz ) , 5.4 ( 2 H , broad ) , 6.1 0 ( d d , J = 5 Hz , 9 Hz ) ,

6.17 (1H, d, J = 12 Hz), 6.60 (1H, d, J = 12 Hz), 6.78 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 9 Hz)

#### 実施例 18

ピバロイルオキシメチル 7 - [ 2 - メトキシ  
イミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル )  
アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 4 -  
イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシ  
レート ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

収率 72%

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.16 (9H, s), 3.48 (1H, d, J = 18 Hz), 3.68 (1H, d, J = 18 Hz), 4.04 (3H, s), 5.16 (1H, d, J = 5 Hz), 5.75 (1H, d, J = 6 Hz), 5.86 (1H, d, J = 6 Hz), 5.94 (1H, dd, J = 5 Hz, 9 Hz), 6.51 (1H, d, J = 12 Hz), 6.58 (1H, d, J = 12 Hz), 6.88 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 2 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2 Hz)

## 実施例 19

ピバロイルオキシメチル 7 - [ 2 - メトキシ  
イミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル )  
アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 5 -  
イル ) ビニル ] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシ  
レート ( シン異性体、シス異性体 ) の製造

収率 76%

NMR  $\delta$  値 (CDCl<sub>3</sub>) ; 1.13 ( 9 H , s ) ,  
3.32 ( 1 H , d , J = 18 Hz ) , 3.50 ( 1 H ,  
d , J = 18 Hz ) , 4.04 ( 3 H , s ) , 5.19  
( 1 H , d , J = 5 Hz ) , 5.74 ( 1 H , d , J  
= 6 Hz ) , 5.81 ( 1 H , d , J = 6 Hz ) , 6.02  
( 1 H , d d , J = 5 Hz , 9 Hz ) , 6.35 ( 1 H ,  
d , J = 12 Hz ) , 6.68 ( 1 H , d , J = 12  
Hz ) , 6.88 ( 1 H , s ) , 7.41 ( 1 H , d ,  
J = 9 Hz ) , 7.75 ( 1 H , s ) , 8.66 ( 1 H ,  
s )

## 実施例 20

ピバロイルオキシメチル 7 - [ 2 - メトキシ  
イミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル )

アセトアミド] - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ  
チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフエム  
- 4 - カルボキシレート ( シン異性体、シス異性  
体 ) の製造

収率 7 / %

N M R  $\delta$  値 ( CDC  $\text{Cl}_3$  ) ; 1.16 ( 9 H , s ) ,  
3.30 ( 1 H , d , J = 18 Hz ) , 3.52 ( 1 H ,  
d , J = 18 Hz ) , 4.05 ( 3 H , s ) , 5.16  
( 1 H , d , J = 6 Hz ) , 5.78 ( 1 H , d , J  
= 6 Hz ) , 5.81 ( 1 H , d , J = 6 Hz ) , 6.05  
( 1 H , d d , J = 5 Hz , 9 Hz ) , 6.38 ( 1 H ,  
d , J = 12 Hz ) , 6.58 ( 1 H , d , J = 12  
Hz ) , 6.91 ( 1 H , s )